

報道機関各位

報道解禁日時：2023年12月27日（水）午前8時30分（日本時間）

筋強直性ジストロフィーに対する世界初の根本的治療薬開発 ～医師主導第二相治験により有効性を支持する成果～

厚生労働省の指定難病である筋強直性ジストロフィーは、成人で最も多い遺伝性筋疾患で、全身の筋力低下や不整脈、認知機能障害をおこす難病です。患者さんやご家族は、徐々に進行する症状だけでなく、根本的な治療薬は全くないという、二重の苦しみを背負っておられます。この病気の本態は、変異遺伝子から生成される異常 RNA の毒性によるスプライシング異常により正常な機能をもつタンパク質の合成が阻害されることであるとわかっています。山口大学大学院医学系研究科・中森雅之教授（臨床神経学）、大阪大学医学部附属病院未来医療開発部 国際共同臨床研究支援グループ長/医学系研究科（循環器内科学）・中谷大作准教授らの研究グループは、他の疾患に長年使用されている薬剤エリスロマイシンが、筋強直性ジストロフィーのスプライシング異常を改善する可能性を見出しており、今回、多施設共同医師主導治験（プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験、治験調整医師：中森雅之）により、その安全性と有効性を検証しました。この治験の結果、筋強直性ジストロフィーに対するエリスロマイシン治療の安全性を確認し、病態に直結するスプライシング異常を改善する有効性を世界で初めて示しました。今後世界初の筋強直性ジストロフィー治療薬として、エリスロマイシンの治療開発がすすむことが期待されます。

本研究成果は、英国の国際学術誌「eClinicalMedicine」に2023年12月27日（水）午前8時30分（日本時間）に公開されます。詳しくは別紙をご参照ください。

つきましては、下記のとおり記者説明会（オンライン有）を開催しますので、取材、報道方よろしくお願ひ申し上げます。

記

日時：2023年12月26日（火）10時30分～

場所：山口大学医学部 総合研究棟A「医修館」5階 セミナー室（山口県宇部市南小串1丁目1-1）

会場案内（駐車場）は別紙構内地図（小串キャンパス）をご覧ください。

***取材を希望される場合は、12月25日（月）17時までに別紙出席返信用紙よりお申し込みください。**

【本研究に関する問い合わせ先】

山口大学大学院医学系研究科臨床神経学講座

教授 中森 雅之

TEL：0836-22-2719/2713 E-MAIL：mnakamor@yamaguchi-u.ac.jp

【記者説明会に関する問い合わせ先】

山口大学医学部総務課広報・国際係（西村）

TEL：0836-22-2009 E-MAIL：me268@yamaguchi-u.ac.jp

発信者 国立大学法人山口大学
総務企画部総務課広報室
〒753-8511 山口市吉田1677-1
TEL 083-933-5007
FAX 083-933-5013
E-mail:sh011@yamaguchi-u.ac.jp

臨床神経学講座中森雅之教授 研究成果記者説明会 お申込返信用紙

会場準備の都合上、お手数をお掛け致しますが下記項目にご記入頂いた上、
FAX またはメールにて12月25日(月)17時までに、ご返送頂きますようお願い申し上げます。

山口大学医学部総務課広報・国際係宛

FAX : 0836-22-2113

Email : me268@yamaguchi-u.ac.jp

記者会見参加申し込み

対 面 ・ オンライン (Zoom)

いずれかに○をしてください。

貴社名

貴媒体・部署名

ご出席者名

ご連絡先 TEL :

FAX:

Email :

ご記入頂いた情報につきましては、厳重に保管・管理・廃棄致します。

* ご取材・撮影に関するご希望やご質問は下記にお知らせください。

オンラインご希望の方には、折り返し、ZoomのURLをご連絡させていただきます。

会場案内図

【臨床神経学講座中森教授 研究成果記者説明会】

日時：12月26日（火）10：30～

場所：山口大学医学部総合研究棟A
「医修館」5階セミナー室



【別紙】

筋強直性ジストロフィーに対する世界初の根本的治療薬開発 ～医師主導第二相治験により有効性を支持する成果～

【ポイント】

- 治療薬のない厚生労働省の指定難病である筋強直性ジストロフィーに対し、すでに他疾患で使用されているエリスロマイシンの有用性を検証する医師主導治験を実施しました。
- 筋強直性ジストロフィーの疾患の本態となるスプライシング異常を改善させる有効性を世界で初めて報告しました。
- 世界初の筋強直性ジストロフィー治療薬として、今後のエリスロマイシンの治療開発に期待されます。

【概要】

筋強直性ジストロフィーは、成人で最も多い遺伝性筋疾患で、全身の筋力低下や不整脈、認知機能障害をおこす難病です。患者さんやご家族は、徐々に進行する症状だけでなく、根本的な治療薬は全くないという、二重の苦しみを背負っておられます。筋強直性ジストロフィーの病気の本態は、変異遺伝子から生成される異常 RNA の毒性によるスプライシング異常であることがわかっています。山口大学大学院医学系研究科・中森雅之教授（臨床神経学）、大阪大学医学部附属病院未来医療開発部 国際共同臨床研究支援グループ長/医学系研究科（循環器内科学）・中谷大作准教授らの研究グループは、他の疾患に長年使用されている薬剤エリスロマイシンが、筋強直性ジストロフィーのスプライシング異常を改善する可能性を見出しており、今回、多施設共同医師主導治験（プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験、治験調整医師：中森雅之）により、その安全性と有効性を検証しました。この治験の結果、筋強直性ジストロフィーに対するエリスロマイシン治療の安全性を確認し、病態に直結するスプライシング異常を改善する有効性を世界で初めて示しました。今後世界初の筋強直性ジストロフィー治療薬としてエリスロマイシンの治療開発がすすむことが期待されます。

本研究成果は、英国の国際学術誌「eClinicalMedicine」に12月27日（水）午前8時30分（日本時間）に公開されます。

1. 背景

筋強直性ジストロフィーは、有病率が約2100人に一人と頻度の高い遺伝性疾患で、骨格筋の症状による筋力低下だけでなく、心臓の症状として不整脈や心不全、脳の症状として認知機能低下や性格変化、ほかにも糖尿病や白内障など、多様な全身症状を呈します。筋強直性ジストロフィー患者の方は、進行する筋力低下により寝たきり状態となり、嚥下・呼吸障害や致死性不整脈・心不全で不幸な転帰をとります。現在に至るまで有効な根本的治療薬はない難病です。

筋強直性ジストロフィーでは、変異のある遺伝子から生成された異常 RNA がスプライシング制御因子を凝集する結果、体内のスプライシング調節機構が破綻します。このため様々な遺伝子の変異が引き起こされ、多様な全身症状の原因となります（図1）。また、こうしたスプライシング異常が筋強直性ジストロフィーの病気の本態であり、疾患の重症度を示す指標（バイオマーカー）であることもわかっています（Nakamori et al, *Annals of Neurology*, 2013;74:862-72）。

われわれの研究グループでは、一刻も早く患者さんにお薬を届けるため、既存薬のなかに筋強直性ジストロフィーに効果があるものを探索するドラッグリポジショニング

アプローチにより、抗生物質エリスロマイシンを候補化合物として見出しました (Nakamori et al, Annals of Clinical and Translational Neurology, 2015;3:42-54) (図 1)。また、すでに他疾患で使用されている用法用量で、筋強直性ジストロフィーモデルマウスで有効性を示すことも実証しています。

こうした基礎研究によって見出された新しい治療法の安全性と有効性を科学的に証明し、保険診療で使えるようにするためには、治験と呼ばれる厳密に管理された環境下で行われる臨床試験を行う必要があります。

2. 研究の成果

今回、われわれは筋強直性ジストロフィー患者さんに対して実際にエリスロマイシンによる治療をおこない、その安全性と有効性を検証する医師主導第二相治験（多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験）を実施しました。この治験は、中森雅之山口大学教授を調整医師として、NHO 青森病院、NHO 大阪刀根山医療センターを含めた3施設で、大阪大学医学部附属病院未来医療開発部と国立精神・神経医療研究センターの協力のもと、医師主導治験として 2019 年に開始されました (jRCT2051190069) 。30名の筋強直性ジストロフィー患者さんが参加され、24 週間にわたりプラセボもしくはエリスロマイシンを内服し、治療の安全性と有効性を検証しました (図 2) 。主要評価項目として設定された安全性については、エリスロマイシン投与群で消化器症状と関連する有害事象がやや多くみられたものの、重篤なものはなく、全例で軽快しました。このほか重篤な有害事象はみられませんでした。また、有効性を示す副次評価指標として、スプライシング異常がエリスロマイシン投与群で統計学的有意に改善していることが示されました ($p = 0.042$) (図 3) 。また、筋障害の指標となるクレアチンキナーゼ (CK) 値も、エリスロマイシン投与群で低く抑えられる傾向がみられました。

3. 研究の意義と今後の展望

これまで筋強直性ジストロフィーに対して、さまざまな治療薬の候補が開発されてきましたが、実際に患者さんで病気の本態であるスプライシング異常を統計学的有意に改善したものはエリスロマイシンが世界初となります。また安全性にも特に問題がみられなかったことから、今後の第三相治験でより多くの患者さんに対するエリスロマイシンの安全性と有効性が実証されれば、世界初の筋強直性ジストロフィー治療薬としての薬事承認につながることを期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は山口大学、大阪大学、NHO 青森病院、NHO 大阪刀根山医療センター、国立精神・神経医療研究センターと共同で行われたものです。また、本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の臨床研究・治験推進研究事業の支援を受け、治験は大阪大学医学部附属病院治験審査委員会の承認のもと実施されました。

<論文タイトルと著者>

タイトル : Erythromycin for myotonic dystrophy type 1: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial

(エリスロマイシンによる筋強直性ジストロフィー治療 : 多施設共同無作為化プラセボ対象二重盲検比較試験)

著者 : Nakamori M^{1,2}, Nakatani D³, Sato T⁴, Hasuike Y², Kon S⁵, Saito T⁶, Nakamura H⁷, Takahashi MP⁸, Hida E⁴, Komaki H⁷, Matsumura T⁶, Takada H⁵, and Mochizuki H²

所属

1. 山口大学 大学院医学系研究科 臨床神経学講座
2. 大阪大学 大学院医学系研究科 神経内科学講座
3. 大阪大学 医学部附属病院 未来医療開発部
4. 大阪大学 大学院医学系研究科 医療データ科学共同研究講座
5. NHO 青森病院
6. NHO 大阪刀根山医療センター
7. 国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター
8. 大阪大学 大学院医学系研究科 臨床神経生理学講座

掲載誌：eClinicalMedicine (2024) DOI: doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102390

【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

山口大学大学院医学系研究科臨床神経学講座

中森 雅之 教授

TEL: 0836-22-2719/2713

E-mail: mnakamor@yamaguchi-u.ac.jp

<記者会見・取材に関すること>

山口大学医学部総務課広報・国際係（西村）

TEL: 0836-22-2009

E-MAIL: me268@yamaguchi-u.ac.jp

<報道に関すること>

大阪大学 大学院医学系研究科 広報室

Email: medpr@office.med.osaka-u.ac.jp

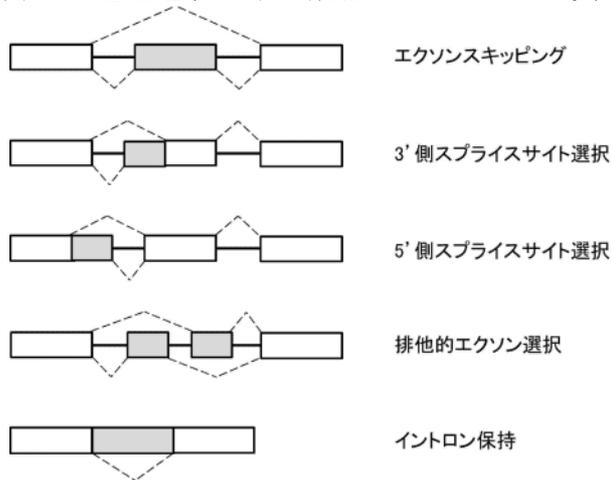
<用語説明>

・筋強直性ジストロフィー

成人で最も多い筋ジストロフィーで、有病率は 1/2100 とされている。筋強直（握った手を開きにくいなど）や筋萎縮といった骨格筋の症状のほか、心臓（伝導障害）や脳（認知機能障害）、眼（白内障）、内分泌器官（糖尿病）など、さまざまな臓器の症状を呈する。常染色体優性（顕性）遺伝疾患であり、DMPK 遺伝子の CTG3 塩基繰り返し配列が異常に伸長することが原因とされている。

・スプライシング

遺伝子は、翻訳される蛋白質の情報を持つ部分（エクソン）が、蛋白の情報を持たない部分（イントロン）の間に点在する構成をとる。遺伝子から蛋白が翻訳される際には、一旦イントロンを含む遺伝子の全長が mRNA 前駆体 (pre-mRNA) に転写される。ここから不要なイントロンが取り除かれ、エクソンのみで構成される成熟 mRNA が生成される。このプロセスを pre-mRNA スプライシングという。この際、単に不要なイントロンを除去するだけでなく、さまざまなエクソンを選択して組み合わせることにより、一つの遺伝子から多様な蛋白を翻訳することができる。また、このスプライシングのプロセスに異常がおきると、正常に機能しないタンパク質が生成されることがある。



さまざまなスプライシング調節のパターン

・ドラッグリポジショニング

既存薬を転用して新たな疾患の治療薬として開発する方法を「ドラッグリポジショニング」と呼ぶ。胃潰瘍治療薬として開発されたレバミピドがドライアイ治療薬として使用されている例のほか、アスピリン（鎮痛薬→抗血小板薬）、ゾニサミド（抗てんかん薬→抗パーキンソン病薬）、ミノキシジル（降圧薬→発毛剤）などがある。

・エリスロマイシン

マクロライド系抗生物質として、60 年近い使用実績がある。抗生物質として感染症に使用されるほか、慢性閉塞性肺疾患などでは長期低用量内服療法も行われている。

<図と説明>

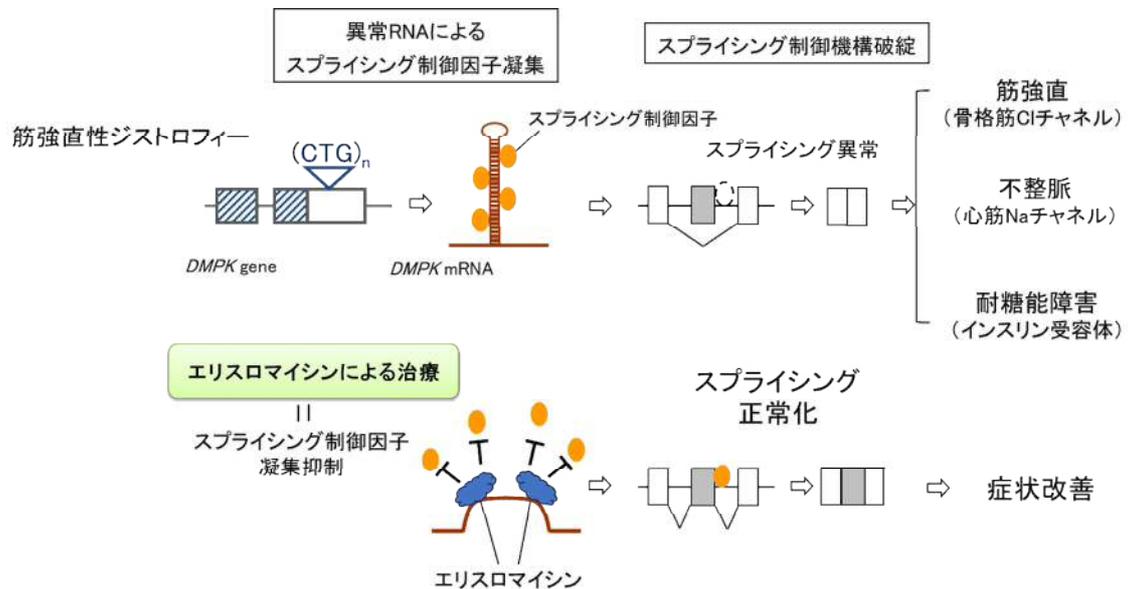


図1. 筋強直性ジストロフィーの病態とエリスロマイシン治療

筋強直性ジストロフィーでは、変異 DMPK 遺伝子から生成された、異常 RNA がスプライシング制御因子を凝集する。この結果、細胞内のスプライシング制御因子が枯渇して、スプライシング制御機構が破綻し、さまざまな遺伝子のスプライシング異常が障害される。骨格筋型塩化物チャンネル (CLCN1) のスプライシング異常が筋強直症状を、インスリン受容体 (INSR) のスプライシング異常が糖尿病を、心筋ナトリウムチャンネル (SCN5A) のスプライシング異常が不整脈を起こすなど、これらのスプライシング異常が全身の多様な症状の原因とされている。

筋強直性ジストロフィーでのこうした異常 RNA による毒性に対して、エリスロマイシンは異常 RNA に結合することでスプライシング制御因子の凝集を防ぎ、スプライシング調節機能を回復させる作用がある。

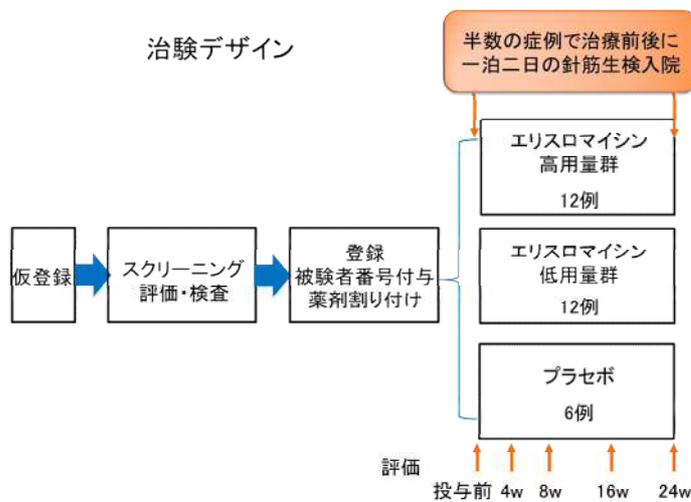
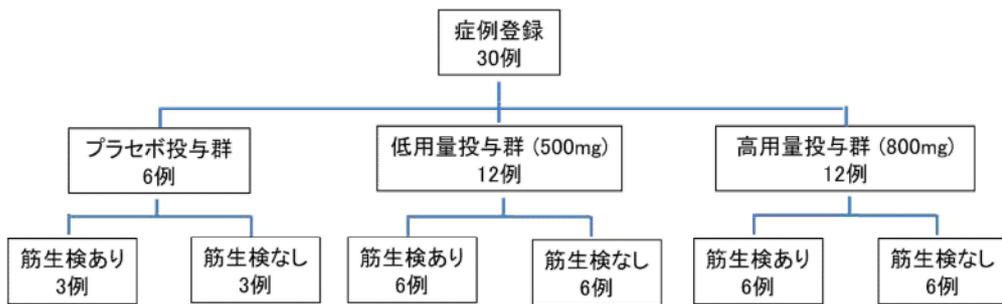


図2. 本治験の割り付けとデザイン

本治験では、筋強直性ジストロフィー患者さん 30 例を無作為にプラセボ群 6 例、エリスロマイシン低用量投与群 12 例、エリスロマイシン高用量投与群 12 例に割り付け、24 週間の内服を行った。投与前、投与開始 4 週後、16 週後、24 週後に評価を行った。

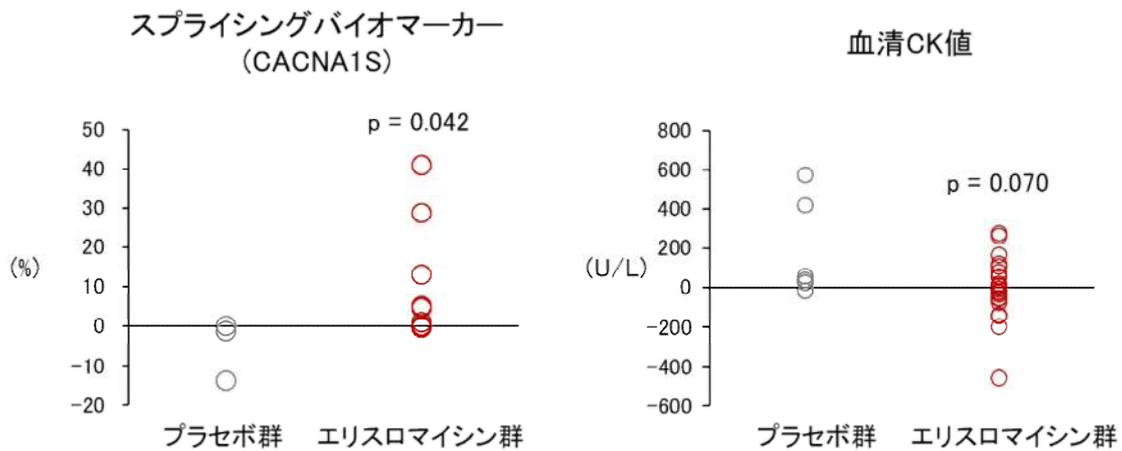


図3. 本治験での有効性評価指標の結果

筋強直性ジストロフィーの病気の本態であるスプライシング異常 (CACNA1S スプライシングバイオマーカー) に、エリスロマイシン投与群で有意な改善がみられた。また、筋障害の指標である血清クレアチンキナーゼ (CK) 値も、エリスロマイシン投与群で低く抑えられる傾向がみられた。